

犬の多剤耐性菌の問題とその対処方法（特に耳へのチャレンジ）前編

藤村 正人 ふじむら動物病院

●人間と犬における多剤性菌の調査発表

2007年、順天堂大学の佐々木らによる獣医大学動物病院における人間と犬の多剤耐性菌の調査が発表されてから、この問題が獣医診療領域で一気に取り出されることになった¹⁾。図1は、この論文の解説を分かりやすくするために著者がまとめたものである。「MR」はメチシリンレジスタンス、つまり *in vitro* でメチシリンという物質に抵抗性のある菌群を意味する。このメチシリン耐性とは、多種類の抗生物質に効果がなく抵抗性があることを示す。「S」はスタフィロコッカス（黄色ブドウ球菌）を意味し、「SA」はスタフィロコッカス・アウレウスであり、お馴染みの「MRSA」という言葉は、例えばテレビのニュースなどで「ICUでの院内感染により患者死亡」というようなことをたまに耳にする。つまり、MRSAは正にメチシリン耐性スタフィロコッカス・アウレウスである。

ここで重要なのは、この黄色ブドウ球菌は犬由来ではなく、人間由来のブドウ球菌であるということである。そこで、図1を見ると大学動物病院のスタッフ20人の鼻腔から検体を採取したところ、6人（30%）はCPS（+：コアグララーゼという酵素が陽性なスタフィロコッカス）で、その内2人はMRSAであったが、4人は *S. intermedius* group（MRSIG）であると分かった。人間由来のMRSAに対して、*S. intermedius*は犬由来のブドウ球菌である。一方、動物病院内で診察されていた犬57匹から分離された黄色ブドウ球菌の内、30匹（52.6%）はCPS陽性（+）であった。この内、25匹がSIGで、多剤耐性であったのは17/25（MRSIG）であった。

これに対して、30匹の内の5匹（5/30）は人間由来のブドウ球菌で、1/5がMRSAだった。そして、MRCPSおよびMRSIGは遺伝子学的検査で *S. pseudintermedius*（SP）と同定された。これらの結果から、大学病院内における人間と犬間で人間由来のMRSAと犬由来のMRSIGが伝搬し合っていることが推測された。

この報告をきっかけに精力的に東京農工大学、岐阜大学、ASCがMRSIGの調査結果を学会等で発表している。その後、Frankらは、犬から人へのMRSPの大きな危険性は低く（25例の犬—人間ペア調査）、人へのコロニー化は珍しく一時的であると結論を出している²⁾。しかし、さらなる大規模な調査も必要としている。さらに近年、須藤らは、MRSAは犬にとってその病原体が維持され、感受性動物に対して伝播される状態（レセルボア）にならないのではないかと示唆している³⁾。山本らは、大学病院のような二次診療以外の一般動物病院において

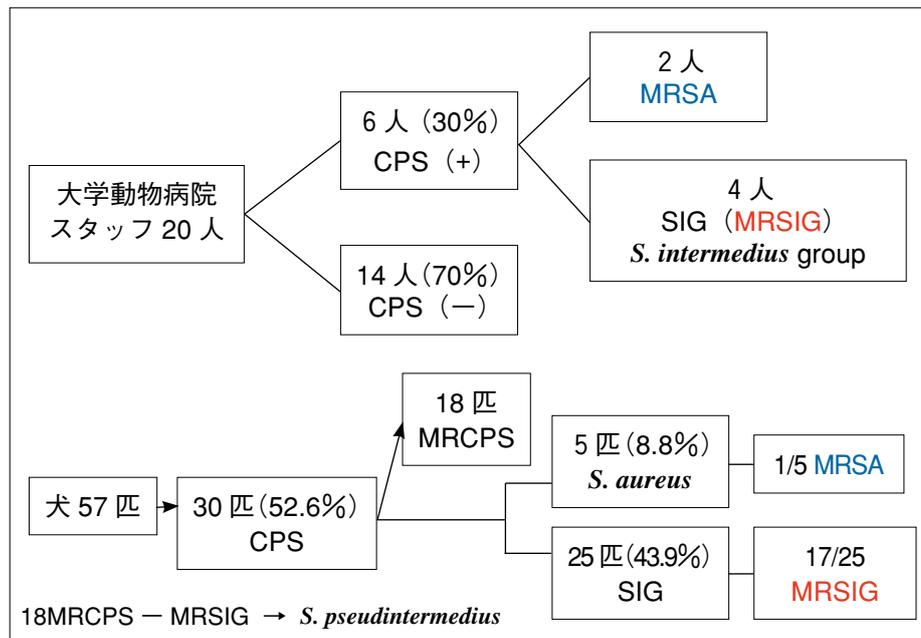


図1. 順天堂大学の佐々木らによる獣医大学動物病院における人間と犬の多剤耐性菌の調査発表¹⁾を分かりやすくまとめた。

※ NJKは、みなさんで作る雑誌です。症例紹介、御質問、御意見をどしどしお寄せください。応募、質問方法は投稿フォームを御覧ください。



表1. 当院における犬から分離された菌の種類と薬剤感受性試験の結果

CAD = アトピー性皮膚炎、FA = 食物アレルギー

犬種	疾患	年齢	部位	ST.A	CNS	MRCNS	MRSA	E.CO	緑膿菌	P.mirabi	ST.agalac	連鎖球菌	Ac.c	難度
柴犬	CAD	3	耳漏	3+	—	—	—	3+	—	—	—	—	—	
柴犬	CAD	6	耳漏	—	—	—	—	—	—	3+	3+	—	—	
ウエスティ	CAD	6	皮膚	3+	—	—	—	—	—	3+	—	—	—	
ウエスティ	CAD	4	皮膚	—	—	—	1+	—	—	—	—	—	—	
柴犬	CAD	7	耳漏	3+	—	—	1+	—	—	—	—	—	—	難
柴犬	CAD	11	耳漏	—	—	—	2+	—	—	—	—	—	—	難
柴犬	CAD	11	耳漏	—	—	3+	—	—	—	3+	—	—	—	難
マルチーズ	CAD	6	耳漏	—	—	—	—	3+	—	—	3+	—	—	難
柴犬	FA	10	耳漏	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2+	
ラブ	FA	6	耳漏	3+	—	—	—	—	3+	—	—	—	—	難
フレンチ	FA	5	耳漏	2+	—	—	—	3+	—	—	—	—	—	
ウエスティ	FA	4	耳漏	—	—	—	—	—	3+	—	—	—	—	
アイリッシュ	FA	6	耳漏	—	—	—	—	—	3+	—	—	—	—	難
シーズー	FA	5	皮膚	3+	—	—	—	3+	—	—	—	—	—	

CNS = コアグラセ陰性ブドウ球菌

も *S. pseudintermedius* が犬の膿皮症の原因菌として関与することを示唆している⁴⁾。

犬から分離された黄色ブドウ球菌が犬由来なのか人間由来なのかは、一般商業ラボの細菌同定では不可能で、大学のような研究期間における遺伝子学的解析が必要になるため、臨床獣医師への情報は限られている。しかし、北川犬猫動物病院の笠井、三枝らは順天堂大学の協力により外来診療での犬の *MRSIG* の同定と抗生物質の感受性を報告している。この報告では、商業検査機関における黄色ブドウ球菌の同定の間違いによるメチシリン耐性に対する誤差の危険性（感受性選択薬剤の誤り）を示唆している⁵⁾。

まとめると、抗生剤の乱用で、犬のみの耐性問題以外に公衆衛生上獣医師やスタッフによる薬剤耐性菌の伝搬の可能性があることが指摘できる（犬—人間でのお互い

の菌のコロニー化は一時的なようだが…）。

● 当院における薬剤感受性試験の結果

表1に、当院における犬から分離された菌の種類と薬剤感受性試験の結果を示した。培養同定の検査は、一般ラボに依頼したので黄色ブドウ球菌について犬由来か人間由来か確認できない。検査会社からの報告では、*MRSA* と *MRCNS*、メチシリン耐性が4例で、その内耳からの分離が3/4を占めた。これらの症例は、数件の転院の経験があるアレルギー犬（アトピー性皮膚炎、食物アレルギー）で既に抗生物質の乱用で酷い耐性状態であった。私の経験上、これらの耐性菌の温存場所はほとんどの症例で耳道内であった。そこで、実際の症例を紹介し多剤耐性菌への制御の困難さを解説する。

症例

■ プロフィール：柴犬（13歳齢、避妊雌）

当院に6歳齢頃より犬アトピー性皮膚炎（Canine Atopic Dermatitis: CAD）および食物有害反応で来院していた（図2、3）。また甲状腺機能低下症が合併していた。

CADはPrélaudの臨床診断基準を満たし、除去食試験では多くの食品に反応する食物有害反応と診断された。皮内反応試験、血清特異的IgE検査によりハウスダストマイトがアレルギーの感作抗原であると同定し、減感作療法を実施した。また、食事は比較的皮膚反応の少ないフードを選択し、ローテーションした。

これらの治療により、症例はステロイドの離脱に成功



図2（左）：腹部の苔疥癬化
図3（上）：飼い主さんと

した。しかし、耳のみが慢性炎症と細菌感染の温存となっていた。

耳漏の細菌検査では、*S. aureus* (*MRSA*) と同定され、

※ NJKは、みなさんで作る雑誌です。症例紹介、御質問、御意見をどしどしお寄せください。応募、質問方法は投稿フォームを御覧ください。

抗生剤の感受性はGM：R、CP：I、CPDX：R、LCM：R、CL：R、OFLX：R、FOM：I、LFLX：R（S：感受性あり、R：耐性、I：中間）でほとんどの薬剤の効果が期待できない状態であった。これらの耐性菌の状態は、本院来院前における皮膚炎および耳炎に対するステロイドの使用に合わせた抗生剤の乱用の結果であると推測された。

このような状況ではあったが、本院治療期間では、極力不必要な抗生剤の使用を避けるため、減感作療法を中

GM = ゲンタマイシン、CP = クロラムフェニコール、CPDX = シプロフロキサシン、LCM = リンコマイシン、CL = コリスチン、OFLX = オフロキサシン、FOM = ホスホマイシン、LFLX = ロメフロキサシン

軸にシャンプー療法等を推薦した。

しかし、13歳齢頃、突然散歩中に大きな石を飲み込んだ（痴呆症の始まり?）。幸い嘔吐等の消化器系症状がなかったため、胃切開は見合わせた（図4）。耳漏における黄色ブドウ球菌の薬剤耐性問題から、術後の感染のコントロールが非常に困難になると考えられたためだ。

しかし、その3カ月後、突然の嘔吐と元気消失のため、再度腹部X線撮影を実施。石は小腸あたりで閉塞している可能性が大きかったため、開腹手術で摘出した。図5は術後の創口であるが、化膿が酷く細菌同定は*S. intermedius*（他社同定）で、感受性試験ではバンコマイシンのみがある結果であった。



図4. 腹部X線画像（石が胃内にある時）



図5. 手術後の術部



図6. 保定（何日も続くケア）



図7. バンコマイシン局所注入



図8. 改善（術後3週間）

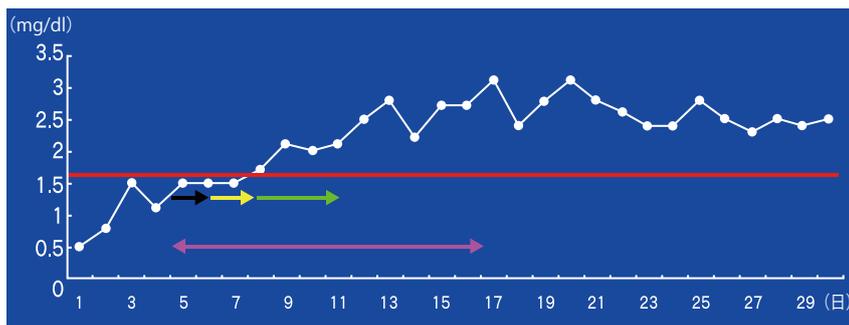


図9. 時系列によるクレアチニン値（白プロット—白線）と治療
 《VCM（バンコマイシン）の処方》
 ・15mg/kg i.v. 1hでゆっくり BID～TID（黒矢印）
 ・3mg/kg p.o. QID（黄色矢印）
 ・3mg/kg 局所注入 2回/日（緑矢印）
 ・術部の酷い化膿（ピンク矢印）

※ NJK は、みなさんで作る雑誌です。症例紹介、御質問、御意見をどしどしお寄せください。応募、質問方法は投稿フォームを御覧ください。

●多剤耐性菌を持った犬の管理

多剤耐性菌を持った慢性アトピー性皮膚炎やアレルギー犬の手術後の管理は、非常に厳しいことになる。図5でも分かるように手術後の術部の化膿は悲惨であり、制御できなければ全身性の敗血症となり、エンドトキシンショックやDICなどを誘発し、せっかく手術そのものが成功しても動物を死に追いやってしまうことになるだろう。このため、図6、7のような地道な局所治療、つまり長い持久戦が必要とされた。

当院は正直獣医師1人とVT2人の小さな病院である。ほとんどの全国の病院は、このような小規模経営形態でみんな頑張って動物医療を維持しているはずであると思う。図6の女性はVT兼著者の女房である。つまり、多くの動物病院は家内制工業みたいところがまだまだあるということである。

朝晩、何とか薬剤耐性菌の防御のためにマスクと手袋を装着して、洗浄浄化をしていた時、突然電話が鳴った。女房の父親が車の正面衝突事故で緊急入院した。その時の事を今も忘れていないが、「今直ぐにでも病院に行くべきだが、その前に必ずシャワーで徹底的に体を洗え」と指示した。なぜなら、体についた耐性菌で、入院患者のおやじが致命的になるかもしれない。これは実際の話で、このような状況はいつ何時でも動物病院内で起きてもおかしくないと話だと著者は思う。人間の健常者には問題ないが、何らかの免疫不全や重症患者にとって薬剤耐性

菌は致命的な影響を及ぼし兼ねない。人間に対するこれらの警告以外に、この症例の犬もバンコマイシンしか手の打ちようがなかった。図9では、バンコマイシンによる腎不全の誘発を示した(以降、腎不全食とBUN吸着剤で3年は延命する)。

いずれにせよ、MRSAもしくはMRSPの薬剤耐性菌が犬に存在する場合、術後のケアは並み大抵ではなく、さらに人間への感染や犬も非常に苦痛を伴うことが理解していただけたと思う。これらの薬剤耐性菌を作り出してしまうとかなりのしっぺ返しを食らうことから、薬剤耐性菌を作り出さないことが重要であるが、体のどこにこのような菌がはびこりやすいのかを考えなければならない。まず、一般開業獣医師がしょっちゅう抗生剤を使用しているのがどんな疾患が多いかと考えると、アレルギー性皮膚疾患、特に耳炎ではないかと推測できる。耳道内が一番の耐性菌の温存場所になっていることが強く推測される。そこで興味ある研究を紹介する。皮膚生検による肥満細胞の密度を調べた報告で(図10、11)、生体内で一番多い箇所が耳介外側と内側という結果であった⁶⁾。

●当院での院内検査

さらに、当院での院内調査では、犬のアレルギー疾患と耳炎との関連を調べた⁷⁾。この調査では、120例の犬のアレルギー性皮膚炎を対象とし、この内アトピー性皮膚炎は71例、食物アレルギーが75例、両方に罹患していたのが6例と診断された。これらの

調査対象の中で、72/120例(60%)が耳炎を併発していた。さらに詳しく内分けるとアトピー性皮膚炎のみの22/46(48%)、食物アレルギーのみの28/50(56%)、混合型の22/26(85%)が耳炎を合併していた。

全耳道切開術前細菌培養検査の研究では、スタフィロコッカスの培養分離は垂直耳道で55%、鼓室胞で35%、緑膿菌の分離は垂直耳道で35%、鼓室胞で30%という結果となっている⁸⁾。別の報告では、外耳炎の耳合剤の比較研究(14日間)があるが、*Staphylococcus*、*Pseudomonas*、*Enterobacteriaceae*、

Auxilia S.T and Hill P.B. Vet Dermo. 11:247-253. 2000 (獣医皮膚科臨床 vol.11, No.4, 2000) より引用

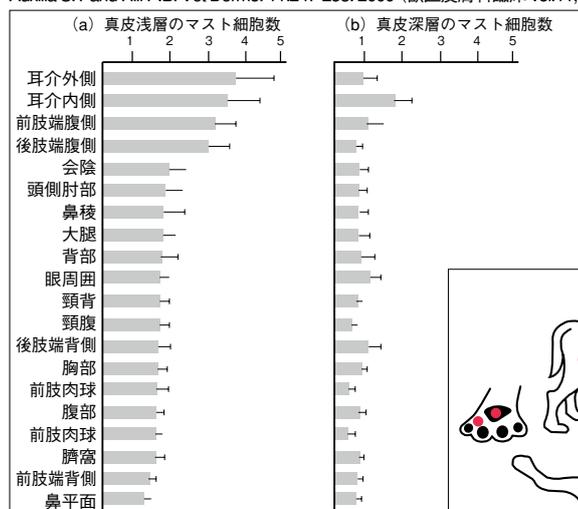


図10. 真皮浅層(a)と真皮深層(b)の mast 細胞数(計数線領域当たり)。(a) mast 細胞数の多いものから記す。(b) 対応部位。

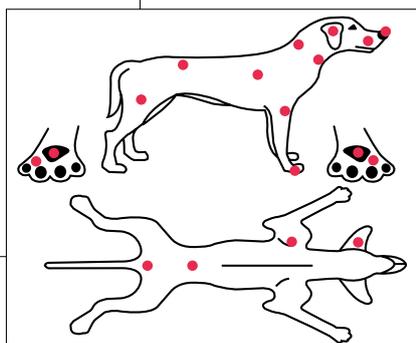


図11. 生検部分



Malassezia に対するポリミキシンB、ミコナゾール、ブレドニゾロン合剤の効果は41.2%、マルボフロキサシン、クロトリマゾール合剤で効果は58.3%しかなく、また、緑膿菌に対してはマルボフロキサシン、クロトリマゾール合剤でも全く効果がなかった⁹⁾。

これらの一連の研究から多発する犬のアレルギー疾患で耳炎の合併が高率であり、それは耳介の肥満細胞の密度と密接に関連するかもしれない。耳炎を含めたアレルギー疾患に対する一般治療は、ステロイドでの抗炎症処置に付随する抗生剤の同時投与が主流となる。これらの治療は、根治療法ではなく症状を軽減するための対症療法であるため、菌の薬剤に対する耐性化を進め、より強力な薬剤への使用頻度が増すばかりとなっている。この悪循環が、院内における薬剤耐性菌の人と動物間での菌体相互伝搬の原因になっていると推測される。これが、この業界における目を背けたくても背けられない現状であることが理解していただけたと思う。

この負のスパイラルを断ち切るには2つの方法がある。1つはできる限り薬剤を使わない皮膚アレルギー疾患の制御である。つまり、抗菌シャンプーの活用が重要である（紙面の関係上、今回は割愛する）。もう1つの方法として、慢性耳炎感染症に対して、今までの治療基本の根底を変える治療法が出てきた。既存の治療法は、炎症にはステロイド、細菌には抗生剤、真菌（マラセチア）には抗真菌剤という風に、病原体と炎症に対抗する考えであったが、これでは上記の説明のように限界がある。つまり、動物がつぶれるかスタッフに害を及ぼすかのぎり

ぎりの状態にきているのではないかと危惧する。言い換えれば、獣医師が獣医師により、自分の首を自分で締めているような行為をしているかもしれない。そこで今回紹介する特殊な酵素は、既存の考え方である耳内感染菌を殺菌・対抗・消滅させるのではなく、反対にこれらの菌と共存することと共に臨床症状の軽減・または消失を図る治療法である。



図12. イヤープロテクター

その薬剤の名前は、既に知られているイヤープロテクター（図12：酵素配合点耳液/ZYMOX：PKB ジャパン）でラクトペルオキシダーゼとラクトフェリン、リゾチームという3つの酵素（天然成分 Natural enzymes）が配合されている。

このイヤープロテクターは、国内外で2つの研究が獣医学商業雑誌で報告されている¹⁰⁻¹¹⁾。最初の報告では、USAでイヤープロテクターの使用における *S. intermedius*、緑膿菌、マラセチアに対する最小発育阻止濃度（MIC）と増殖阻止能力（in vitro）を調査している¹⁰⁾。図13は、代表として *S. intermedius* の抗菌力を表記しているが、イヤープロテクターがペニシリン系抗生剤アンピシリンと同等の効力を発揮し、それは緑膿菌、マラセチアに対しても同様であった。

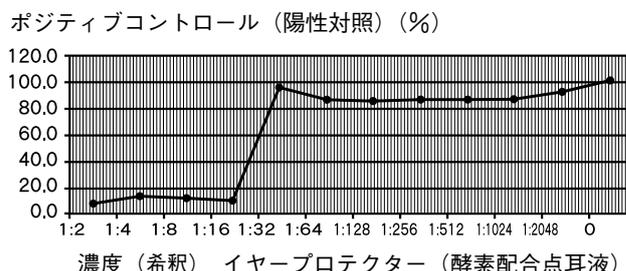
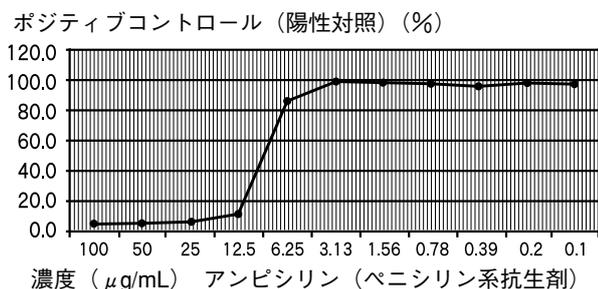


図13. イヤープロテクターの *S. intermedius* に対する最少発育阻止濃度（MIC）

Atwal R : In vitro antimicrobial activity assessment of Zymox otic solution against a broad range of microbial organisms. The Journal of Applied Research in Veterinary Medicine.2003.

国内では、2008年に東京農工大学の田中らが詳細な臨床治験を実施し、良好な成績を報告している¹¹⁾。

このイヤープロテクターが耳内菌に効力があることは事実だが、実際の臨床現場での活用において本来の正し

い使用方法が実施されているのかどうか疑問であった。つまり、ボトル容器が37.5mlと小さいために獣医師が勘違いし1~2滴しか使用していない可能性が強い。他社の耳洗浄ボトルの数分の1のサイズしかないので、勘違

※ NJKは、みなさんで作る雑誌です。症例紹介、御質問、御意見をどしどしお寄せください。応募、質問方法は投稿フォームを御覧ください。

いして当然である。そこで使用方法を再考し下に記載する。

これらのマニュアル通りの使用方法を用いた5症例(表2)の詳細を次号で紹介する。症例はいずれも難治性の

アレルギー性皮膚疾患を有し、全身の皮膚症状が制御できなかったにもかかわらず、最終的に耳感染の制御だけではどうしてもできなかった症例である。つまり、ガチガチの耳内耐性菌の集合体である(表3)。

- 1) イヤープロテクターを使用する前に耳垢を除去しない。
- 2) 1回で耳道内にたっぷり入れる。透明の酵素剤が満ちるのが見えるくらい。
(図14: NJKのHPにて動画を閲覧できます)。
<http://www.pets-j.com/njk/>
- 3) 毎日の使用を約2週間継続する(長期使用可能)。



図14. めいっぱい酵素を入れる。



19-図14

表2. 治療困難な耳炎5症例

No.	犬種	アレルギー種類	耳治療歴
①	ウエスティ	CAD	制御困難
②	柴犬	CAD・FA	制御困難
③	柴犬	CAD・FA	制御困難
④	フレンチブル	FA	制御困難 耳血腫
⑤	A・コッカー	CAD、アカラス ビタミンA欠乏	制御困難

表3. 5症例の実際の感受性状況 X=全く効果なし ▲=殆ど効果なし

抗生剤	① ウエスティ	②柴犬 (MRSA)	③柴犬 (MRSA)	④ フレンチブル	⑤ A・コッカー
FOM	X	X	X	▲	▲
GM	X	X	X	▲	▲
OFLX	X	X	X	-	-
TOB	X	X	X	-	-
CP	X	X	X	▲	▲
CL	▲	X	X	-	-

FOM = ホスホマイシン、GM = ゲンタマイシン、OFLX = オフロキサシン、TOB = トブラマイシン、CP = クロラムフェニコール、CL = コリスチン

【参考文献】

- 1) Sasaki T, Kikuchi K, Tanaka Y, Takahashi N, Kamata S, Hiramatsu K: Methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius in a veterinary teaching hospital. J Clin Microbiol. 2007.45:1118-1125.
- 2) Frank LA, Kania SA, Kirzeder EM, Eberlein LC, Bemis DA: Risk of colonization or gene transfer to owners of dogs with methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius. Vet Dermatol. 2009.20: 496-501.
- 3) 須藤 哲長, 寺井洋子, 三枝早苗, 椿下早絵, 佐々木 崇, 平松 啓一: 健康な犬におけるメチシリン耐性 Staphylococcus pseudintermedius (MRSP) の疫学調査. 獣医臨床皮膚科. 2011. Vol. 17. No. 2. 79-83.
- 4) 山本真紀子, 藤本浩章, 清水亘, 加藤文紀, 久恒順三, 伊藤雄介, 南穀生, 菅井智行. 一次診療動物病院における犬の表在性膿皮症より分離された Staphylococcus 属菌の分離同定とその薬剤感受性試験. 獣医臨床皮膚科. 2011. Vol. 17. No. 2. 99-104.
- 5) 笠井智子, 三枝早苗, 佐々木崇: 臨床検査機関でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) と同定された犬由来ブドウ球菌株の分類学的再検討. 獣医臨床皮膚科. 2010. Vol16. No 3.119-124.
- 6) Auxilia ST and Hill PB: 常犬の皮膚におけるマスト細胞の分布、表皮の厚さと毛包の密度: アトピー性皮膚炎の好発部位の説明と成り得るか? 獣医皮膚科臨床. 2000. Vol11. No 4.283-290.
- 7) 藤村 正人: 犬アレルギー性皮膚炎における耳炎の罹患率. 2006. Clinic note. No14.14-26.
- 8) 青木忍, 佐々木嵩了: 外側鼓室胞骨切術を併用した全耳道切除術における術前細菌検査培養検査の有用性の検討, 日獣会誌, 2008.61.639-644.
- 9) Rougier S, Borell D, Pheulpin S, Woehrlé F, Boissramé B: A comparative study of two antimicrobial/anti-inflammatory formulations in the treatment of canine otitis externa. Vet Dermatol. 2005.16: 299-307.
- 10) Atwal R: In vitro antimicrobial activity assessment of Zymox otic solution against a broad range of microbial organisms. The Journal of Applied Research in Veterinary Medicine. 2003. Vol1. No3.240-251.
- 11) 田中綾, 清水美希, 岩崎利朗: 酵素配合点耳液の外耳炎に対する臨床的効果の評価. 2008. MVM. Vol17. No4.41-45.

※ NJK は、みなさんで作る雑誌です。症例紹介、御質問、御意見をどしどしお寄せください。応募、質問方法は投稿フォームを御覧ください。